

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.003
文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0012-06

FOX M1 在 SAP/ALI 小鼠肺组织修复过程中的变化及其意义 *

凌洪, 张晶晶, 卿国忠, 涂书玗, 钟警

(南华大学附属第一医院 急诊外科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 目的 探讨重症急性胰腺炎 (SAP) 急性肺损伤 (ALI) 修复过程中叉头框蛋白 M1 (FOX M1) 的表达变化及其意义。**方法** 将 BALB/c 小鼠随机分为假手术组 (10 只) 和模型组 (50 只), 模型组小鼠又随机分为模型组 1、3、7、10 和 14 d 5 个亚组, 每组 10 只。采用雨蛙肽腹腔注射诱导 SAP/ALI 模型, 观察肺组织病理变化、肺微血管通透性、肺组织含水量及血清淀粉酶浓度。采用实时荧光定量聚合酶链反应和 Western blot 检测肺损伤修复过程中不同时间点 FOX M1 mRNA 和蛋白的表达水平, 分析 FOX M1 蛋白表达与肺微血管通透性的相关性。**结果** 与假手术组比较, 模型复制后各时间点肺组织形态发生改变, 但随着时间的推移而不断减轻 ($P < 0.05$)。血清淀粉酶、肺微血管通透性及肺组织含水量变化规律与肺组织损伤后病理学评分改变相似。同时, 肺组织 FOX M1 mRNA 表达水平有明显的动态演变规律, 复制后第 1 天表达下调, 第 3 天开始逐渐上调, 第 7 天达高峰, 第 10 天逐渐恢复, 第 14 天时基本回到基础水平, 且 FOX M1 蛋白也有相似的表达规律。Fox M1 蛋白表达水平与肺微血管通透性呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** FOX M1 可能在促进肺气血屏障的修复过程中发挥重要作用。

关键词: 重症急性胰腺炎; 急性肺损伤; 修复; 叉头框蛋白 M1; 疾病模型, 动物

中图分类号: R657.51

文献标识码: A

Change of FOX M1 in process of repair of acute lung injury of mice with severe acute pancreatitis and its significance*

Hong Ling, Jing-jing Zhang, Guo-zhong Qing, Shu-ding Tu, Jing Zhong

(Department of Emergent Surgery, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of Forkhead Box M1 (FOX M1) in the process of repair of acute lung injury (ALI) in mice with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** BALB/c mice were randomly divided into a sham group (10 mice) and a model group (50 mice), and the model group was then randomly divided into 5 subgroups, namely 1-day, 3-day, 7-day, 10-day and 14-day subgroups (10 in each). The SAP/ALI model was induced by the method of intraperitoneal injection of caerulein. The pathological changes of the lung tissues and the pulmonary microvascular permeability were observed. The water content of the lung tissues and the serum amylase level were detected. In addition, qRT-PCR and Western blot were used to detect the FOX M1 mRNA and protein expression levels respectively at different time points during the repair process of lung injury in the SAP/ALI mice. Finally, the correlation between FOX M1 protein expression and pulmonary microvascular permeability was analyzed. **Results** Compared with the sham group, the morphology of the lung tissues changed in the model group at each time point (on days 1, 3, 7, 10 and 14), the pathological changes were alleviated over time ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-06-07

* 基金项目: 湖南省衡阳市科技计划项目 (No: 2016KJ35)

The changes of serum amylase level, pulmonary vascular permeability and water content of the pulmonary tissues were similar with the change of pathological scores after lung injury. At the same time, the expression of FOXM1 mRNA in the lung tissues had an obvious dynamic evolutionary rule. The expression of FOXM1 mRNA decreased on the 1st day after modeling, then increased gradually from the 3rd day, and reached the peak on the 7th day, gradually restored on the 10th day, and returned to the baseline on the 14th day. Moreover, FOXM1 protein expression level also presented the similar rule. There was a negative correlation between the expression of FOXM1 protein and the pulmonary microvascular permeability ($P < 0.05$). **Conclusions** FOXM1 may play an important role in the repair of pulmonary blood-gas barrier.

Keywords: pancreatitis, acute necrotizing; lung injury; repair; FOXM1; disease models, animal

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 最常见的并发症^[1], 且肺气血屏障通透性增加在 SAP/ALI 病理机制中扮演了关键角色^[2]。有研究表明, 叉头框蛋白 M1 (forkhead box M1, FOXM1) 在肺损伤时可被激活, 促进肺微血管内皮细胞增殖, 降低屏障通透性^[3]。然而也有研究提示, FOXM1 的异常上调, 可使 DNA 复制失控, 出现恶变^[4]。那么, SAP/ALI 发生后, FOXM1 的表达情况如何? 目前尚不清楚。本研究旨在探讨 SAP/ALI 小鼠肺损伤修复过程中 FOXM1 的表达变化及其意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康无特定病原体级 BALB/c 小鼠, 雄性, 月龄 2 ~ 3 个月, 体重 (26.0 ± 2.0) g, 由南华大学动物实验中心提供并饲养, 动物合格证号: SYXK(湘)2016-0009。饲养环境温度 (25.0 ± 0.5) °C, 相对湿度为 50%, 自由饮食进水, 昼夜光照节律。适应性饲养 1 周后开始实验, 实验前 12 h 禁食, 自由饮水。所有实验过程严格遵循中华人民共和国科学技术部《“关于善待实验动物的指导性意见”》中有关伦理学的规定。

1.1.2 主要试剂 雨蛙肽 (美国 Sigma 公司), HE 染色试剂盒、0.5% 伊文斯蓝 (evans blue, EB)、去离子甲酰胺溶液购自北京索莱宝生物科技有限公司, 增强型 RIPA 裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒、凝胶制备试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 兔抗 FOXM1 多克隆抗体、兔抗 GAPDH 多克隆抗体购自美国 Abcam 公司, HRP-conjugated Affinipure Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) (美国 Proteintech 公司), Trizol Reagent (美国 Life Technologies 公司), Thermo

Scientific Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kit (美国 Thermo Scientific 公司), SYBR® Premix Ex Taq™ (Tli RNaseH Plus) (日本 TaKaRa 公司)。各引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。

1.1.3 主要仪器 全自动生化分析仪 (美国 Rayto 公司), 生物组织自动脱水机 (孝感亚光医用电子技术公司), 石蜡包埋机、石蜡切片机购自德国 Leica 公司, 荧光显微镜 (日本 Olympus 公司), 台式高速冷冻离心机 (德国 Hermle 公司), 多功能酶标仪 (美国 Thermo Scientific 公司), 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 仪 (德国艾本德公司), 电泳仪、转膜仪、PCR 扩增仪、化学发光凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司, 核酸蛋白浓度测定仪 (英国 Bio-Drop 公司), 恒温干燥箱 (上海福码实验设备有限公司), 精密电子天平 (日本岛津公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的复制与分组 将 BALB/c 小鼠按照随机数字表随机分为假手术组 (10 只) 和模型组 (50 只), 模型组小鼠又随机分为模型组 1、3、7、10 和 14 d 5 个亚组, 每组 10 只。参照 GERARD 等^[5]的方法, 采用 10 mg/kg 雨蛙肽腹腔注射小鼠, 1 次/h, 连续注射 8 次, 复制 SAP/ALI 小鼠模型。假手术组用等体积的 0.9% 生理盐水腹腔注射。模型复制后死亡的动物予以随机替补。

1.2.2 标本采集 模型组分别在复制后 1、3、7、10 和 14 d, 假手术组在复制后 14 d, 动物处死前 3 h, 随机取 5 只小鼠, 参照 MUHS 等^[6]的方法尾静脉注射 0.5% EB 溶液 (10 ml/kg), 30 min 后用 10% 水合氯醛 (3.5 ml/kg) 腹腔注射麻醉小鼠, 开胸后用 4 °C、0.9% 生理盐水将肺内血液灌洗干净。将注射 EB 小鼠的左肺组织用于 EB 含量的测定, 右肺组织用于肺含水量

的测定。其余 5 只小鼠抽取左心室动脉血, 将左肺上叶和左肺下叶分离, 迅速放入液氮中, 分别用于 qRT-PCR 和 Western blotting 检测; 右肺组织放入 4% 多聚甲醛中固定, 用于 HE 染色。

1.2.3 HE 染色与病理学评分 将固定好的肺组织送至南华大学附属第一医院病理科, 进行脱水、透明、浸蜡、包埋, 4 μ m 厚连续冠状切片, 烤片后常规脱蜡至水化, 行 HE 染色, 脱水至透明, 中性树胶封片后在光学显微镜下观察。肺组织的病理学评分标准参照 HOFBAUER 等^[7]的方法, 根据水肿、炎症细胞浸润和出血情况对肺组织损伤进行评分, 总分 9 分。采用盲法由本院 2 位病理科医师单独评分, 每只动物随机取 5 张切片, 每张切片随机观察 5 个 200 倍视野, 取其平均分作为肺组织病理学评分结果, 代表相应组小鼠肺组织损伤程度。

1.2.4 血清淀粉酶、肺微血管通透性及肺组织含水量检测 将小鼠血液在 4℃ 条件下 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 用全自动生化分析仪测定血清淀粉酶浓度。用滤纸吸干含有 EB 的肺组织表面的水分, 称取肺湿重, 匀浆后浸泡于去离子甲酰胺溶液中 (2 ml/100 mg 肺湿重), 60℃ 孵育 24 h, 4℃、3 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 用酶标仪于 620 nm 波长处测定上清液吸光度, 根据标准曲线换算出肺组织中 EB 含量, 结果以 mg/L 表示, 用来代表肺微血管通透性。使用干/湿重法测定肺组织含水量。将相应肺组织称取湿重后, 置于 60℃ 恒温干燥箱中烘干, 称取干重。按以下公式计算肺组织含水量: 肺组织含水量 (%) = (湿重 - 干重) / 湿重 \times 100%。

1.2.5 qRT-PCR 取液氮中的相应肺组织 50 ~ 100 mg, 用 Trizol 法提取组织总 RNA, 以 Oligo (dT) 18 为引物, 采用两步法将总 RNA 逆转录为 cDNA。引物采用 Primer 6.0 软件设计, FOXM1 正向引物: 5' -ACCAGAAAGGGCTTTCCTCC-3', 反向引物: 5' -GTTGGGCCCCACTCTACCTT-3', 退火温度 60℃, 产物长度 155 bp; β -actin 正向引物: 5' -GCAGATGTGGATCAGCAAGC-3', 反向引物: 5' -AGGCTGTAAAACGCAGCTCAG-3', 退火温度 62℃, 产物长度 102 bp。qRT-PCR 反应体系为 20 μ l : 2 \times SYBR Green Mix 10 μ l, cDNA 2 μ l, 引物对 1 μ l, Rox 0.4 μ l, RNase-free water 6.6 μ l。采用 qRT-PCR 仪进行扩增, 反应条件: 95℃ 预变性 2 min, 95℃ 变性 15 s, 58 ~ 62℃ 退火 1 min, 共循环 40 次。熔解

曲线反应条件: 95℃ 15 s, 60℃ 15 s, 温度缓慢上升 (20 min), 95℃ 15 s。内参基因选用 β -actin, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 FOXM1 mRNA 相对表达量。 $\Delta Ct = Ct_{\text{FOXM1}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$, $\Delta\Delta Ct = Ct_{\text{模型组}} - Ct_{\text{假手术组}}$ 。

1.2.6 Western blotting 检测 取液氮中的相应肺组织 50 ~ 100 mg, 用蛋白抽提试剂盒提取组织总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, SDS-PAGE 凝胶电泳 90 min, 浓缩胶 30 V 恒压 30 min, 分离胶 60 V 恒压 60 min, 4℃ 环境下 300 mA 恒流转膜, FOXM1 转膜时间为 104 min、GAPDH 为 56 min, 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h, 加入相应一抗, 4℃ 摇床孵育过夜, 复温 1 h, TBST 快速洗涤 3 次, 10 min/次。加入 HRP 标记的二抗室温孵育 1 h, TBST 快速洗涤 3 次, 10 min/次。用 ECL 显色, 化学发光系统成像观察。内参蛋白选用 GAPDH。用 Image J 软件进行平均灰度值分析。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 FOXM1 蛋白相对表达量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件和 Graph Pad Prism 5 作图软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较用方差分析, 两两比较用 SNK-*q* 检验, 相关性分析用 Spearman 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠死亡情况

模型复制后, 假手术组 BALB/c 小鼠未见死亡; 模型组 1 d 死亡 2 只; 模型组 3、7、10 和 14 d 各死亡 3 只。

2.2 各组小鼠肺组织病理形态学变化

假手术组小鼠肺组织结构基本正常。模型组 1、3、7、10 和 14 d 各时间点肺间质和肺泡壁均有不同程度水肿、充血及炎症细胞浸润, 肺泡壁增厚, 肺泡腔出现渗出液, 部分肺泡结构破坏, 肺组织不同程度出血, 其中复制后 1 d 时损害最严重, 然后逐渐恢复。假手术组, 以及模型组 1、3、7、10 和 14 d 肺组织病理学评分分别为 (0.11 \pm 0.08)、(7.22 \pm 0.34)、(5.83 \pm 0.18)、(4.18 \pm 0.24)、(3.79 \pm 0.12) 和 (2.80 \pm 0.09) 分, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 8.675$, $P = 0.000$)。进一步两两比较经 SNK-*q* 检验, 模型组各时间点肺组织病理学评分高于假手术组 ($P < 0.05$)。见图 1、2。

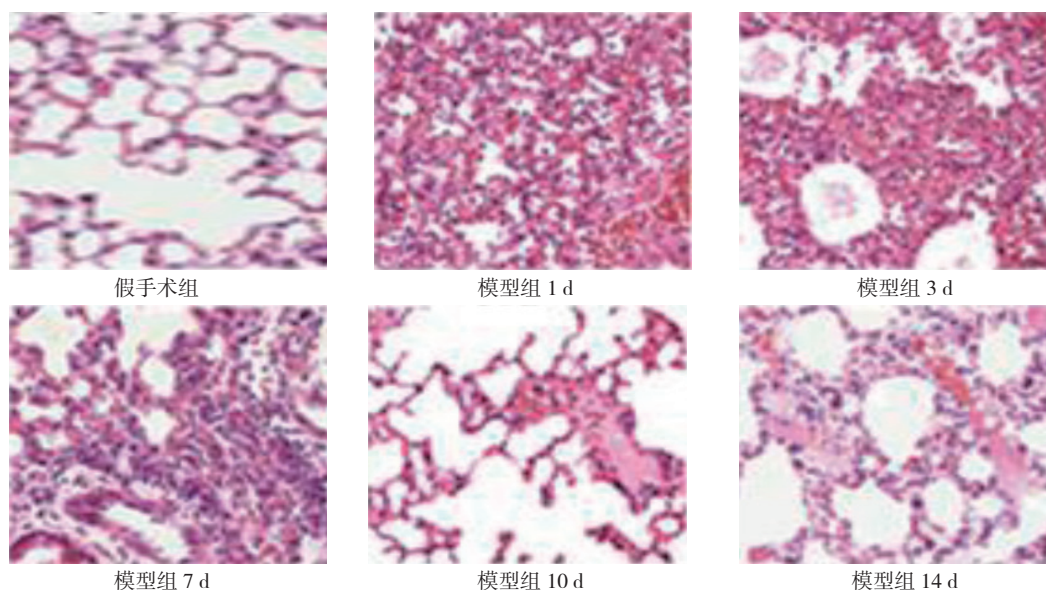
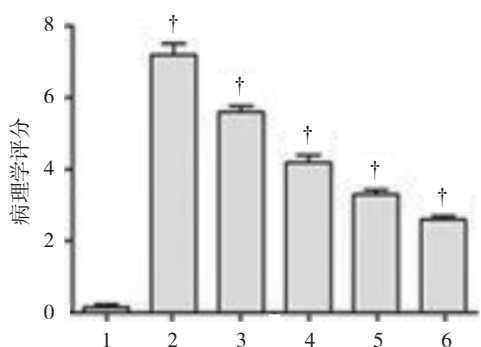


图 1 各组小鼠肺组织病理切片 (HE × 200)



1: 假手术组; 2: 模型组 1 d; 3: 模型组 3 d; 4: 模型组 7 d; 5: 模型组 10 d; 6: 模型组 14 d. † 与假手术组比较, $P < 0.05$

图 2 各组小鼠肺组织病理学评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.3 各组小鼠血清淀粉酶、肺组织 EB 含量和含水量变化

假手术组小鼠血清中含有一定量淀粉酶, 肺组织含有极少量的 EB 渗出和一定量的水分; 各组小鼠血清淀粉酶、肺组织 EB 含量和含水量比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 SNK- q 检验, 与假手术组比较, 模型组 1、3、7、10 和 14 d 血清淀粉酶、肺组织 EB 含量和含水量不同程度升高 ($P < 0.05$), 其中复制后 1 d 时血清淀粉酶、肺组织 EB 含量和含水量最高 ($P < 0.05$), 随后不断降低 ($P < 0.05$), 但复制后 14 d 仍未完全恢复正常 ($P < 0.05$)。见附表。

附表 各组小鼠血清淀粉酶、肺组织 EB 含量和含水量变化 ($n = 5, \bar{x} \pm s$)

组别	血清淀粉酶 / (u/L)	肺组织 EB 含量 / (mg/L)	肺组织含水量 / %
假手术组	1314.38 ± 186.51	0.09 ± 0.01	60.52 ± 2.11
模型组 1 d	19894.21 ± 3254.13 [†]	4.21 ± 0.46 [†]	81.36 ± 1.53 [†]
模型组 3 d	12316.21 ± 1196.67 [†]	3.65 ± 0.21 [†]	75.49 ± 1.37 [†]
模型组 7 d	7879.98 ± 683.53 [†]	2.87 ± 0.13 [†]	68.28 ± 1.46 [†]
模型组 10 d	5932.25 ± 316.39 [†]	1.54 ± 0.09 [†]	65.77 ± 0.86 [†]
模型组 14 d	4516.13 ± 211.68 [†]	1.21 ± 0.07 [†]	63.05 ± 0.61 [†]
F 值	11.432	3.237	2.221
P 值	0.000	0.001	0.003

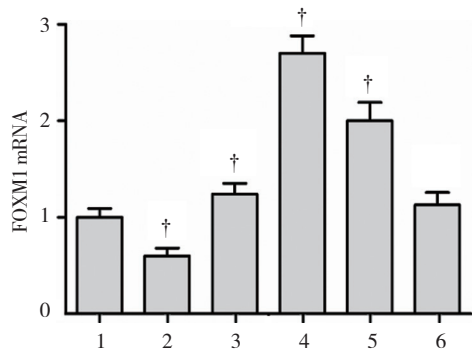
注: † 与假手术组比较, $P < 0.05$

2.4 各组小鼠 FOXM1 mRNA 表达水平

假手术组 FOXM1 mRNA 具有一定的表达 (1.00 ± 0.09), 模型组 1、3、7、10 和 14 d

FOXM1 mRNA 相对表达量分别为 (0.60 ± 0.082)、(1.24 ± 0.11)、(2.70 ± 0.18)、(2.01 ± 0.19) 和 (1.13 ± 0.13), 经单因素方差分析, 差异有统计学意义

($F=10.173$, $P=0.001$)。进一步两两比较经 SNK- q 检验,与假手术组比较,模型组 1 d 的 FOXM1 mRNA 表达下调 ($P<0.05$);与假手术组比较,模型组 3 d 开始 FOXM1 mRNA 相对表达逐渐上调 ($P<0.05$),第 7 天达高峰 ($P<0.05$),10 d 时开始恢复 ($P<0.05$),14 d 时基本回到基础水平 ($P>0.05$)。见图 3。



1: 假手术组; 2: 模型组 1 d; 3: 模型组 3 d; 4: 模型组 7 d; 5: 模型组 10 d; 6: 模型组 14 d。†与假手术组比较, $P<0.05$

图 3 各组小鼠 FOXM1 mRNA 表达水平比较

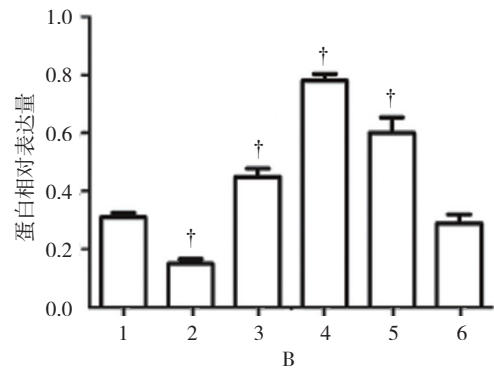
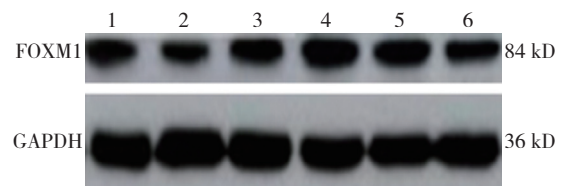
($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

2.5 各组小鼠 FOXM1 蛋白表达水平

假手术组 FOXM1 蛋白具有一定的表达 (0.30 ± 0.02),模型组 1、3、7、10 和 14 d FOXM1 蛋白相对表达量分别为 (0.18 ± 0.01)、(0.42 ± 0.05)、(0.89 ± 0.03)、(0.61 ± 0.07) 和 (0.31 ± 0.04),经单因素方差分析,差异有统计学意义 ($F=8.542$, $P=0.003$)。进一步两两比较经 SNK- q 检验,与假手术组比较,模型组第 1 天 FOXM1 蛋白表达下调 ($P<0.05$);与假手术组比较,3 d 时 FOXM1 蛋白表达开始逐渐上调 ($P<0.05$),7 d 时达高峰 ($P<0.05$),10 d 时开始恢复 ($P<0.05$),14 d 时基本回到基础水平 ($P>0.05$),表达规律与 FOXM1 mRNA 相似。见图 4。

2.6 各组小鼠 FOXM1 蛋白与肺微血管通透性的相关性

采用 Spearman 等级相关性分析的方法分析 SAP/ALI 小鼠模型复制后不同时间点 FOXM1 蛋白表达与肺微血管通透性 (肺组织 EB 含量) 的相互关系。结果显示,复制后 1 d,两者呈负相关 ($r_s=-0.859$, $P=0.008$);复制后 3 和 7 d,两者呈负相关 ($r_s=-0.984$ 和 -0.924 , $P=0.001$ 和 0.003);复制后 10 和 14 d,两者呈正相关 ($r_s=0.871$ 和 0.862 , $P=0.002$ 和 0.006)。



A: FOXM1、GAPDH 蛋白表达; B: FOXM1 蛋白表达水平比较。

1: 假手术组; 2: 模型组 1 d; 3: 模型组 3 d; 4: 模型组 7 d; 5: 模型组 10 d; 6: 模型组 14 d。†与假手术组比较, $P<0.05$

图 4 各组小鼠 FOXM1 蛋白表达的变化

3 讨论

本研究采用雨蛙肽诱导 SAP/ALI 小鼠模型,发现复制后各时间点血清淀粉酶升高,肺组织病理形态发生改变,在第 1 天达高峰,然后随着时间的推移而不断减轻,肺微血管通透性和肺组织含水量变化规律与肺组织损伤后病理形态改变相似,提示 SAP 并发 ALI 后肺组织自身存在一定的自我损伤修复能力,肺气血屏障的破坏与修复可能在其中扮演关键角色。同时,在损伤修复过程中发现肺组织 FOXM1 mRNA 表达具有明显的动态演变规律,复制后第 1 天表达下调,随后逐渐上调,第 7 天达高峰,随后逐渐恢复,第 14 天时基本回到基础水平;Western blotting 检测 FOXM1 蛋白水平也有相似的表达规律。另外,通过对 FOXM1 蛋白表达与肺微血管通透性进行相关性分析,结果显示在肺组织损伤修复过程中,复制后 1 d 时,两者呈负相关;术后 3 和 7 d,两者呈负相关;复制后 10 和 14 d,两者呈正相关,表明 FOXM1 可能参与 SAP/ALI 过程中肺气血屏障的损伤与修复。

肺气血屏障通透性增加是 ALI 发生并进展到急性呼吸窘迫综合征的必然过程,SAP/ALI 典型的病理改变是肺微血管内皮损伤,导致其通透性增加,造成肺间质水肿,甚至肺泡水肿。研究表明,肺微血管屏障功能紊乱在 SAP/ALI 发生中起重要作用,当微血管

渗透性急剧增加时,大量液体渗入肺组织间隙,造成严重肺水肿,进一步出现肺泡结构的破坏^[2]。因此,寻求有效的纠正肺气血屏障功能紊乱的药物作用分子靶点,对于降低 SAP/ALI 患者临床病死率具有重要的意义。

FOXM1 是 Fox 家族转录因子之一,与细胞增殖密切相关,能特异性的表达于增殖期细胞中,而在细胞终末分化时消失^[8]。近年来大量文献报道,在肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中,FOXM1 均高表达^[9-10]。同时有研究表明,使用 siRNA 干扰的方法抑制 FOXM1 激活后,能够阻止损伤后的肺微血管内皮细胞增殖^[11]。但有趣的是,WANG 等^[12]研究发现,在 Rosa26-FOXM1 转基因小鼠模型中,即使观察到 FOXM1 蛋白定位于细胞核中,细胞增殖并未见增加。综合以上研究结果,笔者推断,在正常情况下,FOXM1 既可促进细胞增殖,但又在一定程度上存在某种机制来调控自身,以防止 FOXM1 的异常上调,使细胞异常增殖,最终出现恶变,FOXM1 可能是 SAP/ALI 后微血管内皮细胞增殖和功能维持的关键分子。为证明该假设,本研究通过 qRT-PCR 和 Western blotting 检测 SAP/ALI 小鼠肺损伤修复过程中 FOXM1 mRNA 和蛋白的表达及其演变规律,发现在肺损伤修复过程中,FOXM1 表达总体被激活,在一定范围内上调,且与肺微血管通透性具有相关性,达一定水平后逐渐下调恢复,进一步说明 FOXM1 在 SAP/ALI 肺损伤修复过程中发挥重要作用,可能通过有限度地促进肺微血管内皮细胞增殖来修复损伤的血屏障,又不至于导致肺组织恶变。

而关于在损伤后第 1 天内,FOXM1 表达水平与肺气血屏障通透性不一致的原因尚不清楚,可能是在急性胰腺炎相关的肺损伤发生过程中,肺内炎症因子、凋亡因子等大量表达,肺内损伤因素占主导,此时气血屏障被破坏,FOXM1 表达被这些损害因素所抑制,内皮细胞发生坏死或凋亡为主,但具体的分子机制有待进一步研究。

本研究也存在一些不足,损伤后的肺组织内存在多种细胞,如肺泡上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞,以及各种炎症细胞等,课题组没有进一步区分 FOXM1 在肺微血管内皮细胞中的表达情况,而通过免疫荧光双标的方法或体外培养肺微血管内皮细胞模拟 SAP/ALI 微环境来检测其表达变化规律会更有说服力。总之,本研究初步探讨 SAP/ALI 修复过程中 FOXM1 的

表达变化,结果发现,FOXM1 可能在促进 SAP/ALI 肺气血屏障的修复过程中发挥重要作用,是新的潜在靶点,但其具体是通过何种分子机制实现对自身的调控,还需要更深入的研究来阐明。

参 考 文 献:

- [1] ZEREM E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13879-13892.
- [2] HAN X, WANG Y, CHEN H, et al. Enhancement of ICAM-1 via the JAK2/STAT3 signaling pathway in a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 11(3): 788-796.
- [3] HUANG X, ZHAO Y Y. Transgenic expression of FoxM1 promotes endothelial repair following lung injury induced by polymicrobial sepsis in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): 50094-50106.
- [4] BAO B, WANG Z, ALI S, et al. Over-expression of FoxM1 leads to epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2011, 112(9): 2296-2306.
- [5] GERARD C, FROSSARD J L, BHATIA M, et al. Targeted disruption of the beta-chemokine receptor CCR1 protects against pancreatitis-associated lung injury[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1997, 100(8): 2022-2027.
- [6] MUHS B E, PATEL S, YEE H, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases reduces local and distant organ injury following experimental acute pancreatitis[J]. *Journal of Surgical Research*, 2003, 109(2): 110-117.
- [7] HOFBAUER B, SALUJA A K, BHATIA M, et al. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(5): 1238-1247.
- [8] KARUNARATHNA U, KONGSEMA M, ZONA S, et al. OTUB1 inhibits the ubiquitination and degradation of FOXM1 in breast cancer and epirubicin resistance[J]. *Oncogene*, 2016, 35(11): 1433-1444.
- [9] ZHAO Z, QIN L, LI S. miR-411 contributes the cell proliferation of lung cancer by targeting FOXO1[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(4): 5551-5560.
- [10] GARTEL A L. FOXM1 in cancer: interactions and vulnerabilities[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(12): 3135-3139.
- [11] KALIN T V, USTIYAN V, KALINICHENKO V V. Multiple faces of FoxM1 transcription factor: lessons from transgenic mouse models[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(3): 396-405.
- [12] WANG I C, MELITON L, TRETIAKOVA M, et al. Transgenic expression of the forkhead box M1 transcription factor induces formation of lung tumors[J]. *Oncogene*, 2008, 27(30): 4137-4149.

(童颖丹 编辑)